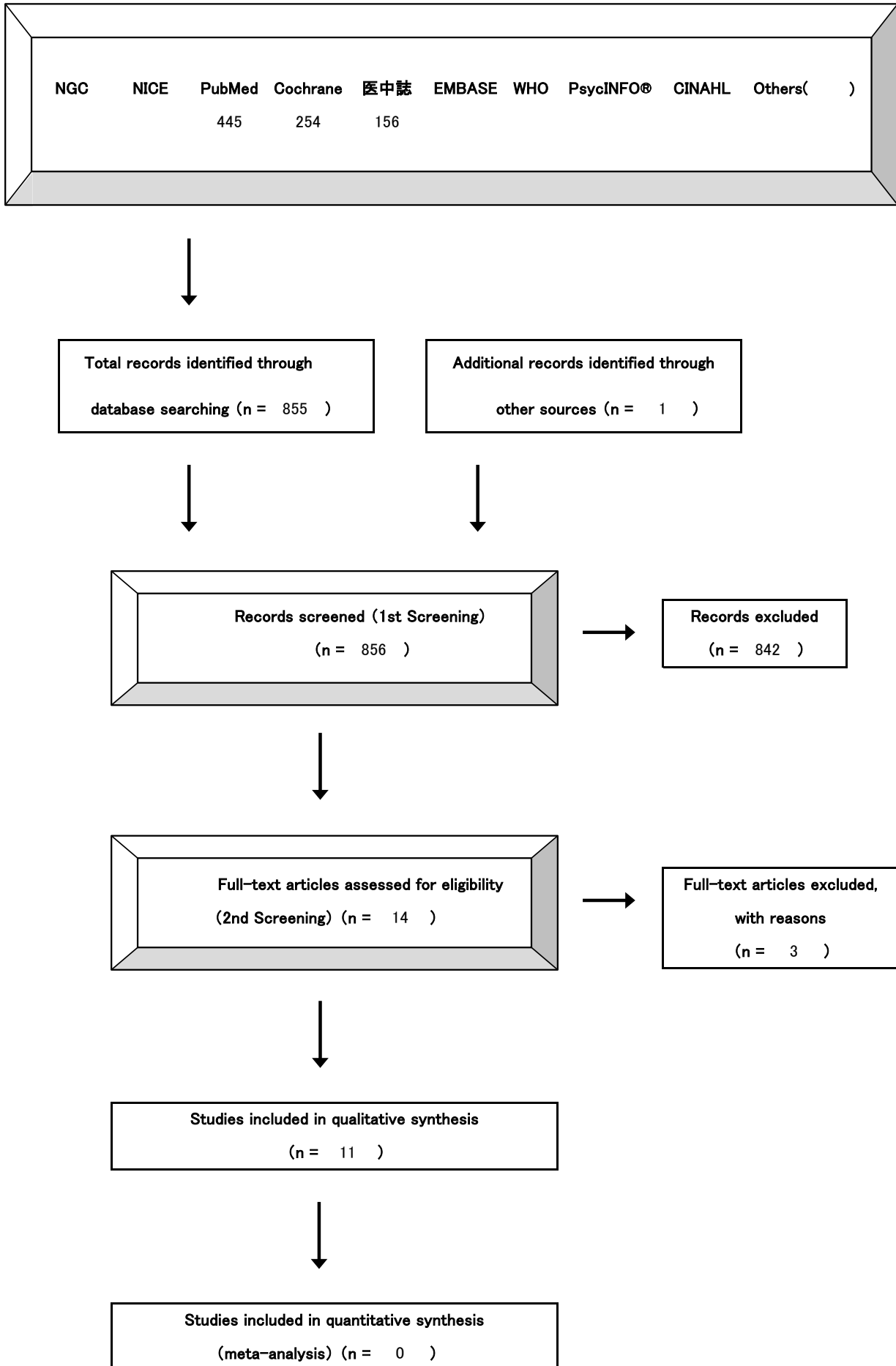


3				
切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU療法に不応の時、二次治療として化学療法は何を推奨するか？				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	5-FUとシスプラチン療法に対して不応となった切除不能・進行再発食道がん患者			
地理的要件	なし			
その他	なし			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
ビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲフィチニブ、イリノテカン+ドセタキセル、パクリタキセル+シスプラチン、エルロチニブ、イリノテカン、ドセタキセル+シスプラチン、ドセタキセル+ネダプラチン				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	生存期間中央値	益	10点	○
O2	有害事象	害	9点	○
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ28 切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU療法に不応の場合、二次治療として化学療法は何を推奨するか？				

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

CQ28 切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU療法に不応の場合、二次治療として化学療法は何を推奨するか？

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Bidoli 2001	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	Vinorelbine	単群	全生存期間 有害事象	△	N=17 少数例でOS不明 RR 25% G4好中球6%
Lordick 2003	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	CPT-11 +DTX	単群	全生存期間 有害事象	○	Adeno13, SCC11 RR 12.5% MST6.0m 1名 TRD 肺炎 G3疲労21% G3下痢13%
Cho SH 2005	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	PTX +CDDP	単群	全生存期間 有害事象	△	33名中28名が前治療歴あり、詳細不明 RR 41% PFS4.8m MST7m G34好中球19%
Janmaat ML 2006	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	Gefitinib	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC27, adeno9 Adenoとの比較でSCCが有意に予後良好も少数例 RR 2.8% PFS1.9m MST5.4m G3下痢8.3%
Ilson 2011	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	Erlotinib	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC13 adeno17 SCCRR 15% PFS3.3m MST8.2m G3皮疹10%
Burkart C 2007	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	CPT-11	単群	全生存期間 有害事象	△	SCC7 Adeno7 少数例 RR 15.4% PFS2.0m MST5.0m G3下痢21%
Jin J 2009	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	DTX +NDP	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC48 RR 27.1% PFS3.1m MST5.9m G4好中球20%
Shim HJ 2010	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	DTX +CDDP	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC38 RR 34.2% PFS4.5m MST7.4m G34好中球53% G3疲労32% 悪心18% 神経16%
Kato K 2011	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	wPTX	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC52, Adeno1 RR 44.2% PFS4.8m MST10.4m G34好中球53% G3疲労 9%
Muro K	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	DTX	単群	全生存期間 有害事象	△	一次二次治療がまざる。RRは二次治療のもの RR 16% PFS4.7m MST8.1m G34好中球88% FN18% 食欲18% 疲労12%
Li X 2013	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	DTX + Capecitabine	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC30 RR 23.3% PFS3.0m MST8.3m G34好中球13%、FN10%
Dutton SJ 2014	RCT	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	Placebo vs Gefitinib	二群	全生存期間 有害事象	○	Adeno340, SCC107 RR 0.4vs3.1% PFS1.2vs1.6m MST3.6vs3.7m G3下痢6% G3疲労11% All皮疹21%

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	切除不能・再発食道がん2次治療
介入	化学療法
対照	control

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		生存期間中央値																								
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)					効果指標(信頼区間)				
研究コード	研究デザイン	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他		非直接性*					リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子				(%)	
Lordick 2003		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	0	0	なし			24			MST	6m	
Janmaat ML 2006		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	0	0	なし			36			MST	5.4m	
Ilson 2011		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	0	0	なし			30			MST	8.2m	
Jin J 2009		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			48			MST	5.9m	
Shim HJ 2010		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			38			MST	7.4m	
Kato K 2011		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			53			MST	10.4m	
Li X 2013		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			30			MST	8.3m	
Dutton SJ 2014	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	225			224			OS	0.9	0.74-1.09

コメント(該当するセルに記入)

エビデンス総体

コメント(該当するセルに記入)

生存期間中央値	RCT/ 1																	
生存期間中央値	コホー ト /11																	
有害事象	RCT/ 1													皮膚 毒性 は化 療群 で悪 い				
有害事象	コ ホー ト																	

コメント
ゲフィチニブのみ
単群試験
それぞれの論文で評 価がまちまちである が、おおむね良好

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	28	切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU療法に不応の場合、二次治療として化学療法は何を推奨するか？
P	単群試験の結果がほとんどで、質の高いRCTがひとつのみかつ、そのRCTもほとんどが腺癌である	
I	化学療法	
C	無治療と、化学療法の比較	
臨床的文脈	質の高いRCTは、1つ報告があり、ゲフィチニブ群がプラセボ群に上乗せ効果を示せず、重篤な有害事象の面では差がなく、皮膚障害に関してはゲフィチニブ群で劣っていた。その他の臨床試験は単アームの試験であり、生存期間延長効果については明確な答えはない。歴史的対象との比較では、奏効割合約15-40、生存期間中央値5-11か月が示されており、状態のよい患者に対する化学療法は推奨される。有害事象については総じて許容範囲	
O1	生存期間	
非直接性のまとめ	腺癌、扁平上皮癌が混在する。無治療群との比較試験は1つのみでその他は介入群のみ単群前向き試験である。	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクが少ないRCTが1つであるが、ゲフィチニブのみのエビデンスである。その他の治療法については、単群試験の結果で判断される。いずれも対象は臨床試験に登録できる状態のよい患者である。	
非一貫性その他のまとめ		
コメント	食道がん二次化学療法における無治療群の生存期間と予測される3か月に比べると、各試験とも良好なアウトカムを示すが、臨床試験ができる対象というセレクションバイアスが かかっている。全身状態が良好な患者にとっては、化学療法の投与が有用である可能性はある。	
O2	有害事象	
非直接性のまとめ		
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクが少ないRCTが1つであるが、ゲフィチニブのみのエビデンスである。その他の治療法については、単群試験の結果で判断される。いずれも対象は臨床試験に登録できる状態のよい患者である。	
非一貫性その他のまとめ	各試験によって、拾われている有害事象に差があり、古い試験では、あまり情報がない。近年の論文では、基本的な毒性は報告されているので比較可能だが、古いものではむづかし	
コメント	報告されている有害事象の発生頻度や、重篤さについては、おおむね許容範囲である。併用療法ではGrade3以上の非血液毒性が強くなる印象であり、状態の悪い2次治療を対象とした治療では、単剤での治療がより適していると思われる。	
O3		

【5-1 推奨文章案】

1. CQ
CQ28 切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてシスプラチン+5-FU療法に不応の場合、二次治療として化学療法は何を推奨するか？

2. 推奨草案
切除不能進行・再発食道癌に対して1次治療として5-FU+シスプラチン療法に不応の時、2次治療としてパクリタキセル療法、ドセタキセル療法を行うことを弱く推奨する。

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み(検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する)
アウトカムとしては生存期間を重視したが、治療なしとの直接試験はなく、ヒストリカルコントロールとの比較により、有効性を推定する作業となった。有害事象についても、一定の報告はあるが、各報告の比較はあくまでも推定の域をでない。

4. CQに対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)
 A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目について総合して判定する)

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	生存期間については、確実なアウトカムである。有害事象については、古い報告では、情報がすくない
益と害のバランスが確実(コストは含まず) ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きければ、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	比較可能性がひくい。

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど
比較試験が少ないため、推奨は弱い。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする